

|                                                                                                            |                                                                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 1 von 12</b>    |
|                                                                                                            | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                            |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

| Nr | Code          | Name                                                                   |
|----|---------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1  | W00CJ-HP V1.1 | [ <sup>18</sup> F]FPSMA-1007-MX-Wirkstofflösung, Herstellungsprotokoll |

**Erstellt:** G. Kienzle      Datum:\_\_\_\_\_      Unterschrift:\_\_\_\_\_

**Geprüft:** W. Ehrlichmann      Datum:\_\_\_\_\_      Unterschrift:\_\_\_\_\_

**Diese SOP und die zugehörigen Protokolle und Anlagen sind genehmigt:**

**QP:** G. Kienzle      Datum:\_\_\_\_\_      Unterschrift :\_\_\_\_\_

| Verteiler / Tätigkeiten                                                                                                                            | Datum | Unterschrift |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|
| Ins ISR eingepflegt.                                                                                                                               |       |              |
| Kenntnisnahme durch Leitung der Herstellung.                                                                                                       |       |              |
| Kenntnisnahme durch Leitung der Qualitätskontrolle.                                                                                                |       |              |
| Ggf.: Excel-Sheet auf Rechner aktualisiert.                                                                                                        |       |              |
| Formblatt A4001-AA-A1 an Vorversion geheftet.<br>Vorversion der SOP ungültig gestempelt und archiviert.<br>_____ autorisierte Kopie(n) vernichtet. |       |              |
| Original-SOP in GMP-SOP-Ordner abgeheftet.<br>Anzahl autorisierter Kopien: _____<br>Standort: _____                                                |       |              |

|                                                                                                            |                                                                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 2 von 12</b>    |
|                                                                                                            | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                            |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

## Inhaltsverzeichnis:

|         |                                                                                                         |    |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1       | Zielsetzung .....                                                                                       | 3  |
| 2       | Geltungsbereich und Verantwortlichkeit .....                                                            | 3  |
| 3       | Definitionen und Abkürzungen .....                                                                      | 3  |
| 4       | Materialien und Geräte .....                                                                            | 3  |
| 4.1     | Allgemeines .....                                                                                       | 3  |
| 4.2     | Geräte: .....                                                                                           | 4  |
| 4.3     | Materialien: .....                                                                                      | 4  |
| 4.3.1   | Synthese .....                                                                                          | 4  |
| 4.3.2   | Sterilfiltration und Abfüllung: .....                                                                   | 4  |
| 5       | Durchführung .....                                                                                      | 4  |
| 5.1     | Kurzbeschreibung der Herstellung .....                                                                  | 4  |
| 5.2     | Radionuklidproduktion .....                                                                             | 5  |
| 5.3     | Diagramm des Syntheseablaufs .....                                                                      | 5  |
| 5.4     | Vorbereitungen .....                                                                                    | 5  |
| 5.4.1   | Vorbereitungen am Zyklotron .....                                                                       | 5  |
| 5.4.2   | Vorbereitungen einer Synthese .....                                                                     | 5  |
| 5.4.2.1 | Allgemeines .....                                                                                       | 5  |
| 5.4.2.2 | Status Isolator und Hotbox .....                                                                        | 6  |
| 5.4.2.3 | Vorbereitungen der Synthesezelle .....                                                                  | 6  |
| 5.4.2.4 | Vorbereitungen des Synthesemoduls .....                                                                 | 6  |
| 5.4.2.5 | Vorbereitung Kassette .....                                                                             | 6  |
| 5.4.2.6 | Vorbereitung des Produktgefäßes bei Verwendung der Seiteneinschleusung .....                            | 7  |
| 5.4.2.7 | Weitere Schritte am Synthesemodul .....                                                                 | 7  |
| 5.4.2.8 | Lösen des Vorläufers (~ 10 Min. vor Delivery) .....                                                     | 7  |
| 5.4.3   | Erzeugung der Fluor-18-Radioaktivität .....                                                             | 8  |
| 5.4.4   | Vorbereitung des Isolators .....                                                                        | 8  |
| 5.5     | Synthese der [ <sup>18</sup> F]FPSMA-1007-MX-Wirkstofflösung .....                                      | 9  |
| 5.5.1   | Transfer der [ <sup>18</sup> F]FPSMA-1007-MX-Wirkstofflösung in den Isolator und Sterilfiltration ..... | 10 |
| 5.5.2   | Herstellung der [ <sup>18</sup> F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung .....                               | 10 |
| 5.5.3   | Maßnahmen nach der Synthese .....                                                                       | 10 |
| 5.5.4   | Inprozesskontrollen .....                                                                               | 11 |
| 5.5.4.1 | Spezifikation .....                                                                                     | 11 |
| 5.5.4.2 | Prüfanweisung .....                                                                                     | 11 |
| 5.6     | Reinigung der Syntheseapparatur .....                                                                   | 12 |
| 6       | Dokumentation .....                                                                                     | 12 |
| 7       | Verweis auf Dokumente .....                                                                             | 12 |
| 8       | Inkrafttreten, Überwachung, Aktualisierung, Archivierung .....                                          | 12 |
| 9       | Schulung .....                                                                                          | 12 |
| 10      | Änderungsindex .....                                                                                    | 12 |



|                                                                                                            |                                                                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 4 von 12</b>    |
|                                                                                                            | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                            |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

#### 4.2 Geräte:

|                                    |                       |
|------------------------------------|-----------------------|
| Zyklotron „PETtrace“, GEMS         | G0101                 |
| TRACERlab MX <sub>FDG</sub> , GEMS | G11110                |
| in Hotbox                          | G6800                 |
| Isolator                           | G8211 oder äquivalent |
| mit Abfüllroboter                  | G8301 oder äquivalent |

#### 4.3 Materialien:

##### 4.3.1 Synthese

|                                                   |        |
|---------------------------------------------------|--------|
| 2,4 – 4,8 ml [ <sup>18</sup> O]H <sub>2</sub> O   | MN 144 |
| 1 [ <sup>18</sup> F]FPSMA-1007 Kassetten-Kit      | MN 708 |
| 1 [ <sup>18</sup> F]FPSMA-1007 Reagenzien-Kit*    | MN 707 |
| 1,6 mg PSMA-1007                                  | MN 709 |
| 1 TBA-Hydrogencarbonat (0,075 M)                  | MN 719 |
| 1 Kartusche QMA, vorkonditioniert                 | MN 407 |
| 1 Conical Column Reservoir                        | MN 404 |
| 1 Filter Millex-FG                                | MN 402 |
| 1 Injektionsflasche 25 ml, nass**                 | MN 128 |
| 1 Belüftungskanüle, bakteriendicht, 1,1 x 30 mm** | MN 295 |
| 1 Kanüle 0,9 x 70 mm LL**                         | MN 294 |
| Verbindungsleitung                                | MN 610 |
| 1 Silikonschlauch (pinch valve)                   | MN 558 |
| Klertide 70/30                                    | MN 265 |

\* Die beiden enthaltenen Sterilfilter werden bei der Synthesevorbereitung einer Charge aussortiert und nicht verwendet. (Vgl. SOP M0707-SP)

\*\* nur notwendig bei Ausleitung des Produktes über Ausschleusefach und anschließender Seiteneinschleusung

##### 4.3.2 Sterilfiltration und Abfüllung:

Siehe SOP G8200-AA „Isolatoren G8200“.

(In Isolator G8201 oder G8211, ggf. Einschleusung über das Produkteinschleusefach in G6806 oder in G6812.)

1 Sterilfilter Cathivex belüftet; MN 639

Abfüllung mit Schlauchsystem.

## 5 Durchführung

### 5.1 Kurzbeschreibung der Herstellung

Fluor-18 in der Form von [<sup>18</sup>F]Fluorid wird am Zyklotron durch Beschuß von [<sup>18</sup>O]H<sub>2</sub>O mit 16,5 MeV Protonen über die Kernreaktion <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F produziert. Das im Zyklotron produzierte [<sup>18</sup>F]Fluorid wird (im Targetwasser) in einen Auffangtrichter im Synthesemodul transferiert. Je nach gewünschter Batchgröße kann die F-18 Aktivität von 2 Bestrahlungen übergeleitet werden. Von dort wird es über eine Anionenaustauscher-Kartusche geleitet, an der das [<sup>18</sup>F]Fluorid adsorbiert und vom Targetwasser getrennt wird. Anschließend wird das [<sup>18</sup>F]Fluorid mittels 750 µl einer 0,075 M Tetrabutylammoniumhydrogencarbonatlösung von

|                                                                                                                                                             |                                                                                     |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>UNIVERSITÄTS<br/>KLINIKUM<br/>TÜBINGEN</b><br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 5 von 12</b>    |
|                                                                                                                                                             | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                                                                             |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

der Kartusche eluiert und in das Reaktionsgefäß überführt. Im Reaktionsgefäß wird das [<sup>18</sup>F]Fluorid bei 105 °C im Stickstoffstrom und unter Vakuum getrocknet. Nach der Trocknung werden 1,6 mg des in 2,0 ml DMSO gelösten Vorläufers zugeführt und für 10 Minuten bei 90 °C umgesetzt. Das Produkt wird auf einer C18ec Kartusche fixiert und hydrophilere Nebenprodukte als das Produkt durch Waschen mit 5 % Ethanol entfernt. Das Produkt wird mit 8 ml 30 %iger Ethanollösung eluiert, wobei die ersten 3 ml verworfen werden, da dort noch vermehrt lipophilere Nebenprodukte enthalten sind. Der 30 %igen Ethanollösung mit dem Produkt werden 15 ml Phosphatpuffer hinzudosiert und die Produktlösung über einen Sterilfilter in ein Produktgefäß im Isolator geleitet.

## 5.2 Radionuklidproduktion

[<sup>18</sup>F]Fluorid wird aus [<sup>18</sup>O]Wasser mit 16,5 MeV-Protonen über die Kernreaktion <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F erzeugt.

## 5.3 Diagramm des Syntheseablaufs

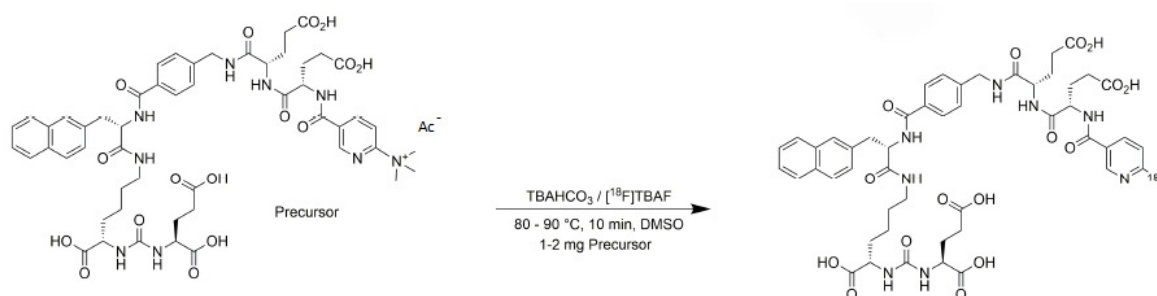


Abb. 1: Reaktionsgleichung

## 5.4 Vorbereitungen

### 5.4.1 Vorbereitungen am Zyklotron

Siehe Checklisten Strahlenschutzanweisung.

### 5.4.2 Vorbereitungen einer Synthese

#### 5.4.2.1 Allgemeines

Ein Herstellungsprotokoll für die [<sup>18</sup>F]FPSMA-MX-Wirkstofflösung bereitlegen, um die Kontrollnummern der verwendeten Materialien einzutragen.

Die Chargen-Nummer der Wirkstofflösung wird folgendermaßen vergeben:

**CJ-xxxx,**

wobei xxxx eine fortlaufende Zahl darstellt.

|                                                                                                            |                                                                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 6 von 12</b>    |
|                                                                                                            | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                            |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

#### 5.4.2.2 Status Isolator und Hotbox

Das Vorgehen zur Sterilfiltration und Abfüllung des Produktes im Isolator erfolgt entsprechend SOP G8200-AA "Isolatoren G8200 Arbeitsanweisung".

#### 5.4.2.3 Vorbereitungen der Synthesezelle

- Die bei der letzten Synthese verwendete Verbindungsleitung wird mit einem roten Stopfen (MN 367) verschlossen.
- Die gebrauchte Kassette wird entnommen und (je nach Restaktivität) zügig in den Aktivmüll entsorgt bzw. ausgeschleust.
- Hotbox und Modul werden mit Desinfektionsspray (MN 265) gewischt.
- Ggf. Produkteinschleusefach für Seiteneinschleusung reinigen und prüfen, ob genügend Verbindungsleitungen vorhanden sind.

#### 5.4.2.4 Vorbereitungen des Synthesemoduls

- Der Laptop wird angeschaltet und das Programm „FPSMA-1007-MX-V1.0“ geladen
  - Auf Bedienerbildschirm folgende Buttons betätigen:  
„Start Procedure for FDG Synthesis“  
„Start Test“.
- In diesem Schritt werden die Spritzenmotoren, die Heizung des Reaktors und der Druck von Inertgas- und Stickstoffversorgung geprüft. Sollten diese Tests eine Fehlermeldung ergeben, so ist die Leitung der Herstellung zu informieren.
- Der Silikonschlauch im Eluent Pinch Valve wird getauscht.
  - Am PEEK-Kopf des Eintritts der [<sup>18</sup>F]Fluorid-Aktivität vom Target wird überprüft ob möglicherweise Tropfen an den PEEK-Leitungen anhaften. Falls vorhanden werden diese mit einem Tuch entfernt.
  - Die Waste-Flasche wird geleert.
  - Das [<sup>18</sup>O]Wasser-Sammelgefäß wird auf maximal zulässigen Füllstand überprüft und ggf. geleert.

#### 5.4.2.5 Vorbereitung Kassette

- Vollständig, unbeschädigt und fest miteinander verbunden
- Verschraubung auf Position 13 abschrauben
- Weiße Verschraubungen aller Schläuche werden nachgezogen
- Schutzkappen an Kassette entfernt
- QMA-Kartusche (hellblau) mit Trichter verbinden und auf Pos. 2 befestigen
- Kassette vorsichtig einsetzen
- Schläuche sind freiliegend
- FPSMA-1007 Halterung aufsetzen (Beschriftung „Vorderseite“ und „oben“ beachten)
- Reaktor in Heizvorrichtung stellen
- „clamp“-Button betätigen, dabei Trichter in Position halten
- Millex-FG-Filter zwischen Pressure-Inlet-Anschluss am Modul links und horizontalem Schlauch an der Kassette anbringen
- Exhaust-Schlauch (Kassette) mit Exhaust-Eingang des Moduls (rechts) verbinden
- Schlauch aus Pos. 1 mit Sammelgefäß [<sup>18</sup>O]Wasser verbinden

|                                                                                                            |                                                                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 7 von 12</b>    |
|                                                                                                            | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                            |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

- Kartuschen wie folgt auf Pos. 13 stecken: weiß (C18) / braun ( PS-H+) (unten/oben)
- Leitung von Pos. 12 auf die zwei Kartuschen stecken
- 30 ml Spritzen auf Positionen 4 und 14 setzen und anschrauben
- Operatorname eingegeben (Kit und Reagent Reference: „siehe HP“)
- „Begin Test“ Button betätigen

In diesem Test werden die Dichtigkeiten der Verbindungen überprüft. Bei gescheitertem Test können Verschraubungen der Kassette oder des Waste-Gefäßes nachgezogen werden ohne dass eine neue Kassette verwendet werden muss. Nach Abschluss des Kassettentests wird in der Steuersoftware der Button „Next“ gedrückt.

#### **5.4.2.6 Vorbereitung des Produktgefäßes bei Verwendung der Seiteneinschleusung**

- Aus dem Reagenzien-Kit werden die beiden Sterilfilter nicht für die Synthese verwendet und werden entsorgt.
- Produktgefäß aus Reagenzien-Kit (blauer Deckel, beschriftet) mit Belüftungskanüle, Kanüle versehen und mit rotem Stopfen verschließen.
- Produktgefäß in Bleibecker ins Ausschleusefach der Hotbox stellen, mit Verbindungsleitung verbinden
- Belüftungskanüle nicht zu tief einstechen, da Gläschen sehr voll wird.

#### **5.4.2.7 Weitere Schritte am Synthesemodul**

- Mit 10 ml Spritze 5,5 ml Ethanol aus Vial mit blauer Kappe entnehmen und in den Wasserbeutel geben, Wasserbeutel gut schütteln
- Leitung Position 11 mit Leitung in Richtung Ausschleusefach bzw. Isolator verbinden

#### **5.4.2.8 Lösen des Vorläufers (~ 10 Min. vor Delivery)**

- 2,0 ml DMSO (blau) in die 3-ml-Spritze aufziehen
- Überführung des DMSO in das Gefäß mit dem Vorläufer (Kanüle stecken lassen)
- Aus der Kanüle etwa 2,5 ml Luft herausziehen (leichtes Vakuum im Vorläufergefäß)

Die Vials werden entsprechend des Farbcodes aufgesetzt (siehe Abb. 2) und das Septum mit den Nadeln der Kassette durchstoßen. Dabei ist auf austretende Flüssigkeit an der Einstichstelle zu achten. Sollte Flüssigkeit austreten so ist das undichte Gläschen zu verwerfen und die Prozedur mit einem neuen Gläschen zu wiederholen.

- Eluentenvial (Tetrabutylammoniumhydrogencarbonatlösung) ganz oben über Pos. 2
- Ethanol (Gelb) auf Position 3
- Vorläufer (Rot) auf Position 5
- 30 % Ethanol (Silber) auf Position 8
- Phosphat-Puffer (Grün) auf Position 9
- Der Wasserbehälter (mit zugegebenem Ethanol) wird an Position 7 angeschlossen und an den entsprechenden Haken am Modul gehängt. (Behälter dabei nicht zusammen drücken)

|                                                                                                            |                                                                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 8 von 12</b>    |
|                                                                                                            | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                            |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

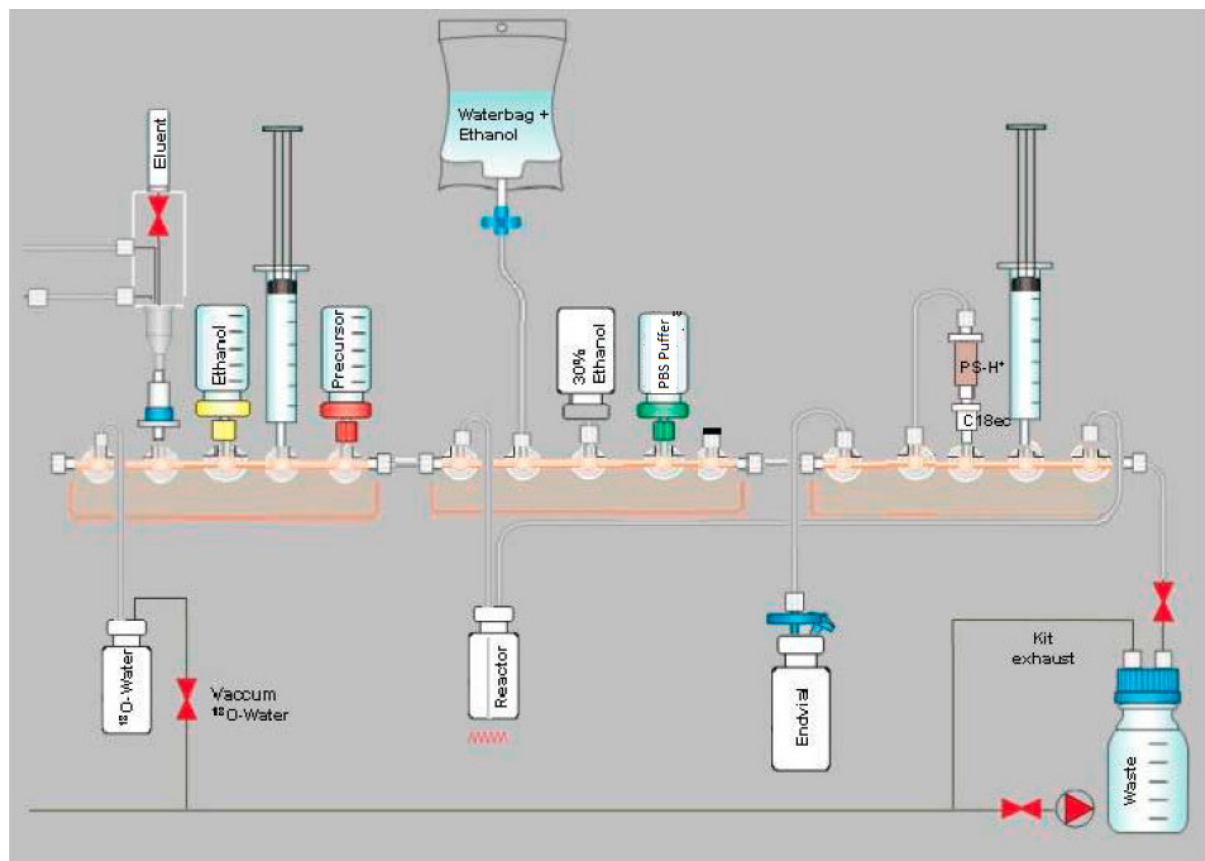


Abb. 2: Vollständig zusammengebaute Kassette

#### 5.4.3 Erzeugung der Fluor-18-Radioaktivität

- Das Zyklotron-Target wird mit [<sup>18</sup>O]Wasser (MN 144) befüllt.
- Die Bestrahlung wird mit dem gewünschten Strahlstrom und Dauer (in der Regel 55  $\mu$ A und 15 bis 120 Minuten) durchgeführt. Bei hohen Produktionsmengen werden parallel laufende Bestrahlungen durchgeführt und nacheinander übergeleitet (hier wird mit max. 50  $\mu$ A pro Target bestrahlt, da der gesamte Strahlstrom momentan auf 100  $\mu$ A begrenzt ist).

#### 5.4.4 Vorbereitung des Isolators

Die Vorbereitung des Isolators erfolgt gemäß SOP G8200-AA "Isolatoren G8200, Arbeitsanweisung".

Die Bezeichnung der verwendeten Verbindungsleitung wird im Abfüllprotokoll und im Belegungsbuch des Isolators vermerkt. Dort sind auch die Kontrollnummern der in der Isolatorschleuse vorhandenen Materialien dokumentiert. Diese werden in das Abfüllprotokoll G8200-AA-A2 bzw. -A7 übertragen.

|                                                                                                            |                                                                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 9 von 12</b>    |
|                                                                                                            | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                            |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

### 5.5 Synthese der [<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-Wirkstofflösung

- 5 min vor dem Überleiten der [<sup>18</sup>F]Fluorid-Aktivität vom Target in die Kassette wird nochmals das Puffer-Vial auf möglichen Flüssigkeitsaustritt untersucht und anschließend der „Start Synthesis“ Steuerungsknopf in der Bediensoftware gedrückt. Sollte das Puffer-Vial zu diesem Zeitpunkt lecken, reicht es, ein neues Puffer-Vial aufzustecken.
- Nach dem Pressurize erfolgt eine Dichtigkeitskontrolle der aufgesteckten Vials an der Kassette.
- Sollte nach dem Pressurize ein Vial lecken, muss die Kassette entnommen werden und eine neue Kassette mit einem neuen Reagenzien-Kit eingebaut werden.
- Die Plexiglastür wird verschlossen.
- Die Synthesezelle wird geschlossen und der Kompressor zur Absaugung eingeschaltet (Kontrollleuchte geht an).
- Im Steuerungsbildschirm taucht die Meldung „Waiting for Activity Transfer“ in einem Fenster auf. Jetzt kann der Aktivitätstransfer vom Zyklotron erfolgen.
- Bei einer parallelen Bestrahlung auf 2 Targets wird die Aktivität aus jedem Target nacheinander übergeleitet.
- Die Aktivitätsanzeige der QMA-Kartusche wird zusammen mit der Uhrzeit nach Beendigung des Aktivitätstransfers im Herstellungsprotokoll notiert. Dabei ist zu überprüfen ob die Anzeige zu den gewählten Bestrahlungsbedingungen passt. Bei zu geringer Anzeige ist der Zyklotronoperator zu informieren.
- Der Aktivitätstransfer wird in der Software quittiert und durch Drücken des „Yes“-Buttons in dem offenen „Do you confirm, that all the activity has arrived into the synthesizer“-Fenster bestätigt. Der Syntheseprozess läuft jetzt in ca. 45 min ab.
- Die Aktivitätsanzeige der QMA-Kartusche ist 1 min nach Synthesestart zusammen mit der Uhrzeit im Herstellungsprotokoll zu vermerken und dient der Berechnung der Syntheseausbeute. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich die [<sup>18</sup>F]Fluorid-Aktivität auf der QMA-Kartusche.

Besonderheiten bei der Synthese oder Sterilfiltration/Abfüllung werden im Herstellungs- bzw. Abfüllprotokoll vermerkt.

|                                                                                                            |                                                                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 10 von 12</b>   |
|                                                                                                            | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                            |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

### 5.5.1 Transfer der [<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-Wirkstofflösung in den Isolator und Sterilfiltration

Die [<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-Wirkstofflösung wird am Ende des Syntheseprozesses mittels einer Verbindungsleitung in den Isolator überführt, dort sterilfiltriert und in das Sammelgefäß bzw. Bulkgefäß geleitet.

Direkt nach der Sterilfiltration wird für die Wirkstofflösung im Bulkgefäß das Volumen und die Aktivität bestimmt und aus dem Zeitpunkt für die Aktivitätsbestimmung die Haltbarkeits-Uhrzeit ermittelt. Diese gilt sowohl für die Wirkstoffcharge, als auch für die aus dieser Wirkstoffcharge hergestellten Arzneimittelchargen. Spezifikationen s. SOP P00CJ-SP.

Die Sterilfiltration erfolgt nach SOP G8200-AA „Isolatoren G8200“.

Der Transfer der Wirkstofflösung zur Sterilfiltration und Abfüllung in den Isolator erfolgt automatisch. Eine Ausleitung der Lösung mit anschließender Seiteneinschleusung in einen beliebigen freigegebenen Isolator ist aber zulässig.

### 5.5.2 Herstellung der [<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung

Die Aufteilung der Wirkstofflösung in die Chargen A und ggf. B des Arzneimittels [<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung wird in SOP P00CJ-HA „[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-Tü, Herstellungsanweisung“ beschrieben.

Die Partikelmessung, die bereits für das Einschleusen und die Sterilfiltration der [<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-Wirkstofflösung läuft, wird erst beendet, wenn die letzte Arzneimittel-Charge mit ihren abgenommenen Proben den Isolator verlassen hat.

### 5.5.3 Maßnahmen nach der Synthese

- Am Laptop wird der Synthese Report gespeichert und gedruckt.
- Im Maintenance Mode der Software wird der Button „unclamp“ gedrückt.
- Die Software wird beendet und ggf. wieder das FDG-Syntheseprogramm aufgespielt.
- Der Laptop wird wieder ausgeschaltet.

Der Sterilfilter wird nach Beendigung der Partikelmessung aus dem Isolator G8201 ausgeschleust. Dazu wird der dafür vorgesehene Bleibecker verwendet und die benutzte Infusionsleitung mit einem roten Kombistopfen verschlossen.

Beim Isolator G8211 verbleibt der Sterilfilter im Isolator und der Bubble-Point-Test wird dort gemäß G3900-AA durchgeführt.

|                                                                                                            |                                                                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 11 von 12</b>   |
|                                                                                                            | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                            |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

## 5.5.4 Inprozesskontrollen

### 5.5.4.1 Spezifikation

- Aktivitätsverlauf entspricht Musterverlauf (s. Abb. 3)
- Temperatur am Ende d. Fluorid-Trocknungsprozesses „during evaporation“: 102-112 °C
- Temperatur am Ende des Markierungsprozesses „at end of labelling“: 85 - 95 °C
- Radiochemische Ausbeute: zur Inform.

### 5.5.4.2 Prüfanweisung

- Auf dem „Production Report“ wird überprüft, ob die graphische Darstellung des Aktivitätsverlaufs qualitativ dem Musterverlauf entspricht (s. Abb. 3).

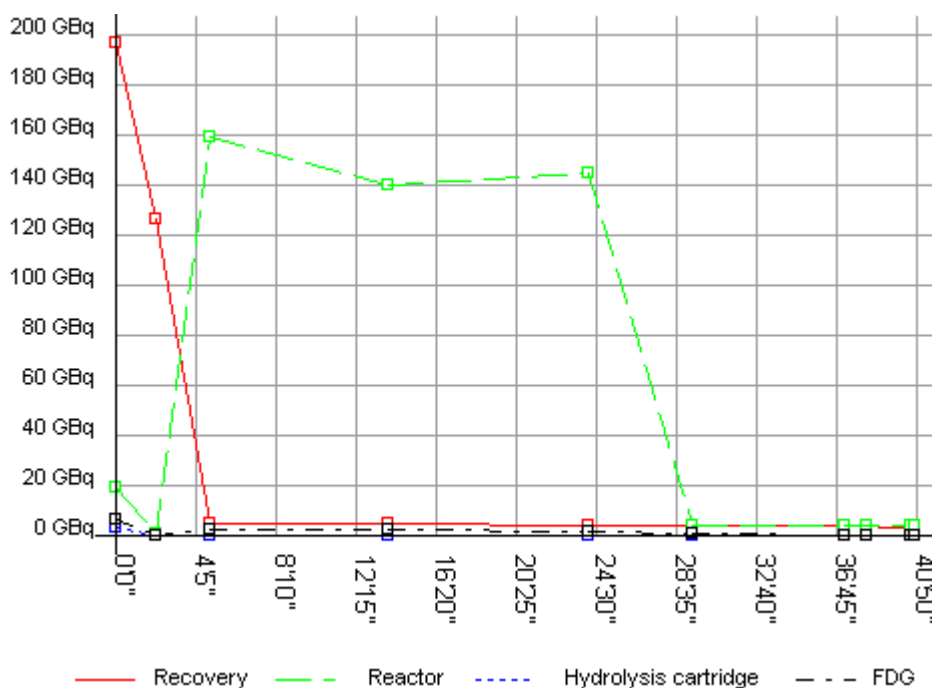


Abb. 3: Musterverlauf für die Aktivität während der Synthese.

- Die Temperatur am Ende des Fluorid-Trocknungsprozesses wird aus der Zeile „during evaporation“ des Production Reports entnommen.
- Die Temperatur am Ende des Markierungsprozesses wird aus der Zeile „at end of labelling“ des Production Reports entnommen.
- Die radiochemische Ausbeute der Synthese wird mit Excel-Tabelle SOP P00CJ-SP-A1 berechnet. Dabei werden die Aktivität auf der QMA Kartusche 1 min nach dem Start der Synthese mit Kalibrierzeitpunkt und die Aktivität im Produktgläschen (vor Entnahme von Probe) mit Kalibrierzeitpunkt in die Tabelle eingetragen.

|                                                                                                            |                                                                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br><b>Radiopharmazie</b> | <b>SOP W00CJ-HA V1.1</b>                                                            | <b>Seite 12 von 12</b>   |
|                                                                                                            | <b>[<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-<br/>Wirkstofflösung<br/>Herstellungsanweisung</b> | ersetzt Version:<br>1.0  |
|                                                                                                            |                                                                                     | gültig ab:<br>02.07.2018 |

## 5.6 Reinigung der Syntheseapparatur

Die Apparatur wird unmittelbar vor jeder Synthese mit einem Desinfektionsspray (MN 265) gewischt. Eine Reinigung darüber hinaus ist nicht nötig, da die Komponenten, mit denen die Synthesereagenzien und die Produktlösung in Kontakt kommen, sterile Einmalartikel sind.

## 6 Dokumentation

Für die Herstellung der [<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-Wirkstofflösung wird das Herstellungsprotokoll W00CJ-HP und für den Transfer der Wirkstofflösung in den Isolator und die dortige Sterilfiltration wird Protokoll G8200-AA-A2 bzw. -A7 ausgefüllt. Die Protokolle werden mit den sonstigen Produktionsunterlagen im Ordner für [<sup>18</sup>F]FPSMA-1007-MX-Tü-Produktionen abgelegt.

Außerdem wird die Produktion im Gerätebuch des MX-Moduls vermerkt. Die Nummer der verwendeten Verbindungsleitung zur Einschleusung in den Isolator wird in das Gerätebuch des Isolators eingetragen.

## 7 Verweis auf Dokumente

|              |                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------|
| SOP P00CJ-SP | „[ <sup>18</sup> F]FPSMA-1007-MX-Tü“, Spezifikation/Prüfanweisung |
| SOP P00CJ-HA | „[ <sup>18</sup> F]FPSMA-1007-MX-Tü“, Herstellungsanweisung       |
| SOP A4006-AA | „Vorgehen bei Abweichungen, Arbeitsanweisung“                     |
| SOP G8200-AA | „Isolatoren G8200, Arbeitsanweisung“                              |
| SOP A3000-AA | „Hygienemonitoring, Arbeitsanweisung“                             |
| SOP G3900-AA | „Bubble Point-Prüfsystem, Arbeitsanweisung“                       |

## 8 Inkrafttreten, Überwachung, Aktualisierung, Archivierung

Es gelten die Bestimmungen der SOP A4001-AA „Erstellung, Verwaltung und Verwendung von SOPs“. Die Archivierung ist in der SOP A4002-AA „Datenarchivierung“ geregelt.

## 9 Schulung

Eine Schulung ist nicht erforderlich.

## 10 Änderungsindex

| Version | Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | gültig ab  |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1.0     | Neufassung.<br>Aus SOP P00CJ-HA V1.0 wurde der Teil, der die Herstellung der Wirkstofflösung betrifft, hier eingefügt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 16.04.2018 |
| 1.1     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Materialien für die Herstellung aufgrund Änderungen im Reagenzien-Kit (MN 707) zugefügt: <ul style="list-style-type: none"> <li>Conical Column Reservoir (MN 404): War bisher Bestandteil des Kits.</li> <li>Kartusche Sep-Pak Light QMA, vorkonditioniert (MN 407): War bisher Bestandteil des Kits. In Analogie zu anderen Produkten wird die Kartusche künftig separat bezogen und freigegeben.</li> <li>TBA-Hydrogencarbonat (0,075 M) (MN 719): Hat aus organisatorischen Gründen eine eigene MN bekommen.</li> </ul> </li> <li>Formale Anpassungen.</li> </ul> | 02.07.2018 |